

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การพัฒนาและประเมินระบบเซลล์ไมโครอิมัลชันชนิดรับประทานเพื่อส่ง
เคอคูมินสำหรับรับประทาน

**Development of supersaturatable self-microemulsifying oral drug delivery systems
of curcumin**

รองศาสตราจารย์ ดร. ฤดีกร วิวัฒน์ปฐพี
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา
ดร. พัชรวัลย์ ใจสมุทร
ดร. เยาวพร แสงเสน

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ประจำปีงบประมาณ 2558-2559 รหัสโครงการ PHA580378S

1. ชื่อโครงการวิจัย

การพัฒนาและประเมินระบบเซลฟ์ไมโครอิมัลชันพายด์แบบอิมัลชันด้วยตัวนำส่งเคอคูมินสำหรับ
รับประทาน

Development of supersaturatable self-microemulsifying oral drug delivery systems of
curcumin

2. คณะนักวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. ฤดีกร วิวัฒน์ปฐพี

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ดร. พัชรพลย์ ใจสมุทร

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ดร.เยาวพร แสงเสน

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สารบัญ

ชื่อโครงการวิจัยและคณะนักวิจัย	2
กิตติกรรมประกาศ	4
รายการบทความที่ตีพิมพ์แล้ว	5
บทคัดย่อ	6
บทสรุป (Executive summary)	8
ภาคผนวก	10

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ให้ทุนงบประมาณแผ่นดินเพื่อสนับสนุนโครงการวิจัยนี้ และขอขอบคุณทุนปริญญาเอกกาญจนาภิเษก สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยในการให้ทุนสนับสนุนการศึกษาแก่นักศึกษา และขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่เอื้อเฟื้อเครื่องมือและสถานที่ในการทำวิจัย

รายการบทความที่ตีพิมพ์แล้ว

Jaisamut P, Wiwattanawongsa K, Sangsen Y and Wiwattanapatapee R. Enhanced curcumin supersaturation in gastrointestinal fluids by polymeric precipitation inhibitors. *Lat. Am. J. Pharm.*, 35(4): 797-804, 2016. (ISI database)

Jaisamut P, Wiwattanawongsa K, Sangsen Y and Wiwattanapatapee R. Enhanced oral bioavailability of curcumin using a supersaturatable self-microemulsifying systems incorporating a hydrophilic polymer; *in vitro* and *in vivo* investigations. *AAPS PharmSciTech.* (ISI database, Accepted)

บทคัดย่อ

A supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system (S-SMEDDS) with reduced surfactant level and incorporating a polymer precipitation inhibitor was developed to improve the oral bioavailability of curcumin and also to minimize the toxic effect of the high quantity of surfactant present in conventional SMEDDS. First an experiment was designed to find a suitable type and amount of polymer that effectively maintained the supersaturation of curcumin in the gastrointestinal fluids. Various polymers categorized as cationic copolymers (Eudragit[®] E PO), polyvinylpyrrolidone (PVP) and cellulose derivatives (HPMC) were evaluated at different concentrations. The equilibrium solubility of curcumin in all media depended on the types and quantity of the polymer. HPMC E4m presented the best to maintain the degree of supersaturation of the curcumin. However, S-SMEDDS containing this polymer was cloudy. Therefore, 5 % w/w of Eudragit[®] E PO was chosen as the precipitation inhibitor for preparing a modified S-SMEDDS because it produced good inhibition of curcumin precipitation and formed a clear dark-orange liquid.

The optimized S-SMEDDS formulation consisted of 55% surfactants, 40% oils, and 5% Eudragit[®] E PO (curcumin 44.4 mg/g of formulation). The precipitation profiles from the supersaturation assay showed that the curcumin S-SMEDDS produced a better inhibition of curcumin precipitation in the SGF over a period of 240 min than the SMEDDS and the aqueous suspension. In addition, the mean droplet size of the curcumin S-SMEDDS (21.6 ± 0.1 nm) was significantly smaller than the SMEDDS (28.1 ± 0.3 nm). The curcumin S-SMEDDS exhibited a 3 fold reduction of Caco-2 cell toxicity when compared to the curcumin SMEDDS because of the reduced toxic effect of the surfactant present in the SMEDDS formulation. In addition, the absorptive permeability across the Caco-2 monolayer of curcumin in the S-SMEDDS was significantly higher than for the unformulated curcumin (~5 folds). The plasma concentration-time profiles from the oral absorption studies in rats dosed with the curcumin S-SMEDDS showed a 1.22 and 53.14 fold increased absorption of curcumin, compared to the SMEDDS and the aqueous suspension, respectively. The curcumin S-SMEDDS was stable under both intermediate and accelerated conditions after 6-months of storage.

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่ง ที่มีการปรับลดระดับสารลดแรงตึงผิวและเติมพอลิเมอร์ที่ช่วยยับยั้งการตกตะกอน ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของเคอคูมินและยังช่วยลดความเป็นพิษในปริมาณสูงของสารลดแรงตึงผิวในระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบดั้งเดิม การทดลองแรกเป็นการหาชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่เหมาะสมที่มีประสิทธิภาพในการรักษาความอิมัลชันตัวยวดยิ่งของเคอคูมินในของเหลวของระบบทางเดินอาหาร พอลิเมอร์ชนิดต่างๆ แบ่งเป็นพอลิเมอร์ประจุบวก (Eudragit® E PO) โพลีไวนิลไพโรลิโดน (PVP) และพอลิเมอร์ที่เป็นอนุพันธ์ของเซลลูโลส (HPMC) ได้ถูกนำมาทดสอบในความเข้มข้นที่แตกต่างกัน ค่าสมมูลการละลายของเคอคูมินในของเหลวตัวกลางทุกชนิดขึ้นกับชนิดและปริมาณของพอลิเมอร์ที่นำมาทดสอบ โดยที่ HPMC E4m ให้ผลดีที่สุดในการคงระดับความอิมัลชันตัวยวดยิ่งของเคอคูมิน อย่างไรก็ตาม เซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งที่ผสมพอลิเมอร์นี้มีลักษณะขุ่น Eudragit® E PO (5% W/W) จึงถูกเลือกเป็นสารยับยั้งการตกตะกอนเพื่อใช้เตรียมระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งต่อไป เนื่องจากสามารถยับยั้งการตกตะกอนของเคอคูมินได้ดี ทั้งยังมีลักษณะใส เป็นของเหลวสีส้มเข้ม

สูตรตำรับที่เหมาะสม ประกอบด้วยสารลดแรงตึงผิว 55% น้ำมัน 40% Eudragit® E PO 5% (เคอคูมินในปริมาณ 44.4 mg ต่อตำรับ 1 g) จากการทดสอบความอิมัลชันพบว่า ระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งของเคอคูมิน มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการตกตะกอนของเคอคูมินในของเหลวที่เลียนแบบในทางเดินอาหาร ในช่วงระยะเวลา 240 นาที ซึ่งดีกว่าระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์ และรูปแบบสารแขวนลอยในน้ำ นอกจากนี้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งของเคอคูมิน (21.6 ± 0.1 นาโนเมตร) ยังมีขนาดเล็กกว่าระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบดั้งเดิม (28.1 ± 0.3 นาโนเมตร) อย่างมีนัยสำคัญ ระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งยังลดความเป็นพิษต่อเซลล์ Caco-2 ลงได้ 3 เท่า เมื่อเทียบกับแบบดั้งเดิม ดังนั้นจึงเป็นการลดความเป็นพิษของสารลดแรงตึงผิวในระบบดั้งเดิมได้อย่างชัดเจน สำหรับการซึมผ่าน Caco-2 นั้น เคอคูมินในเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่ง สามารถซึมผ่านได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับเคอคูมินที่ไม่ได้พัฒนาเป็นสูตรตำรับ (~ 5 เท่า) การศึกษาการดูดซึมโดยให้เคอคูมินในระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งกับกระต่ายทางปาก พบว่าระบบนี้สามารถช่วยเพิ่มการดูดซึมของเคอคูมินได้ 1.22 และ 53.14 เท่า เมื่อเทียบกับระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์และรูปแบบสารแขวนลอยในน้ำ ตามลำดับ ทั้งนี้ระบบเซลล์ไฟไมโครอิมัลซิฟายด์แบบอิมัลชันตัวยวดยิ่งของเคอคูมินยังมีความคงตัวภายใต้สภาวะปกติและสภาวะเร่ง หลังจาก 6 เดือนของการเก็บรักษา